

N° D'ORDRE

56

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

François FAYE

(Diplomé d'Études Supérieures de Sciences Naturelles)

1^{re} THÈSE

Contribution à l'Étude de l'Automatisme cardiaque
Action du potassium, des corps radioactifs et de la lumière

2^e THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues en mars, devant la Commission d'examen

MM. H. CARDOT
VANÉY

LYON

EDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1930

N° D'ORDRE

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

François FAYE

Diplômé d'Études Supérieures de Sciences Naturelles

1^{re} THÈSE

**Contribution à l'Étude de l'Automatisme cardiaque
Action du potassium, des corps radioactifs et de la lumière**

2^e THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues en mars, devant la Commission d'examen

MM. H. CARDOT
VANEY

LYON

EDITIONS DU SERVICE PHOTOGRAPHIQUE
DE L'UNIVERSITÉ

1930

UNIVERSITÉ DE LYON — FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen, M. GRIGNARD, O. *,  I,  P. N., Membre de l'Institut,
Chimie générale.

Assesseur, M. VANEY, *,  I.



Professeurs honoraires :

MM. VESSIOT, O. *,  I.;
GÉRARD, O. *,  I.,  C; RIGOLLOT, *,  I.;
VAUTIER,  I.; LE VASSEUR, *,  I.;
OFFRET, *,  I., ;
COUTURIER, *,  I., .

Professeurs titulaires :

MM. GRIGNARD, O. *,  I.,  P. N., Membre de l'Institut,
Chimie générale.
KOEHLER, O. *,  I.,  N, Correspondant de l'Institut, Zoologie.
DULAC, *,  I., Calcul différentiel et intégral.
MASCART, *,  I.,  N, Astronomie physique.
SIRE,  I.,  N, Mécanique rationnelle et appliquée.
MEUNIER, *,  I., Chimie industrielle.
BEAUVERIE, *,  I.,  N, Botanique.
THOVERT, *,  I.,  N, Physique.
CARDOT,  I., Physiologie générale et comparée.
VANEY, *,  I., Zoologie.
LONGCHAMBON, *,  N, Minéralogie théorique et appliquée.
LOCQUIN, *,  I., Chimie générale.
ROMAN,  I., Géologie.

Professeurs titulaires (sans chaire) :

MM. DOUIN,  I., Botanique.
DEJARDIN,  I., Physique.
LEMARCHANDS,  I., Chimie industrielle.
EYRAUD,  I., Mathématiques.

Maîtres de Conférences et Chargés de Cours complémentaires :

MM. AUMÉRAS, Chimie physique.
FROMAGEOT, Chimie agricole.
BONNET,  I., Zoologie appliquée et Zootechnie.
MAYET, *,  I., Anthropologie.
PELOSSE,  I., Sériciculture.
DONCIEUX,  I., P. C. N. supérieur.
SEYEWETZ, *,  I., Matières colorantes artificielles.
M^{lle} BACHRACH,  I., Physiologie.

Secrétaire :

M^{me} NÉTIEN, .

AUX MIENS, A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'influence du potassium dans les liquides de perfusion a été étudiée par de nombreux physiologistes qui ont mis en évidence la nécessité de l'employer dans tout liquide de perfusion complet. L'effet de sa suppression sur le cœur est depuis longtemps connu; quand sa teneur varie, l'excitabilité du myocarde varie : la déficience en K amène une hypoexcitabilité qui cesse pour les doses moyennes et réapparaît quand il est en excès. D'autre part, la période réfractaire augmente en même temps que le taux de potassium. Ce sel se révèle comme antagoniste du calcium ; on peut, en faisant varier leurs concentrations dans le même sens, réaliser ainsi plusieurs points d'équilibre favorables au fonctionnement des organes isolés.

Dans ce travail nous ne dirons que quelques mots de l'action du potassium dans les liquides de perfusion, exposant plus longuement l'action de certains agents extérieurs sur le fonctionnement du cœur isolé, perfusé par des solutions contenant, ou non, du chlorure de potassium.

Auparavant, nous tenons à remercier M. le Professeur CARDOT de l'accueil si bienveillant qu'il nous a

réservé dans son laboratoire et de la bonté avec laquelle il nous a guidé dans nos recherches.

Nous exprimons nos sentiments très reconnaissants à M. le Professeur Agrégé A. CHEVALLIER, qui a bien voulu nous procurer de nombreux éléments nécessaires à nos expériences et nous guider de ses conseils.

Que M. le Professeur VANEY, qui a bien voulu faire partie de notre Jury, trouve ici un témoignage de notre respectueux dévouement.

CHAPITRE I

ROLE DU POTASSIUM DANS L'AUTOMATISME CARDIAQUE

Toutes les expériences rapportées dans ce travail ont été faites sur le cœur de la grenouille ; c'est en effet un organe moins délicat à maintenir en fonctionnement normal hors de l'organisme que le cœur des homéothermes qui exige une perfusion par les coronaires et une température constante de 35 à 38°.

La méthode de perfusion que nous avons utilisée est des plus simples ; on fait pénétrer une canule de verre effilée dans une crosse de l'aorte sectionnée à 2 ou 3 mm. de sa naissance et on l'introduit dans la cavité ventriculaire en ayant bien soin de ne pas léser la cloison que l'on doit franchir par l'orifice des valvules.

Il y a intérêt à effectuer cette opération avec une canule préalablement remplie de liquide physiologique, de façon à éviter la coagulation du sang dans la partie amincie de la canule. On peut, si on le désire, ligaturer les vaisseaux que l'on doit couper, mais, dans la pratique, si on les sectionne assez loin du cœur, toute ligature est inutile ; la 2^e crosse de l'aorte s'obstrue d'elle-même sous la pression de la canule et les

valvules auriculo-ventriculaires s'opposent normalement à l'écoulement du liquide hors du ventricule. Le cœur ainsi monté est conservé à l'humidité dans une chambre cylindrique en verre, dont le bord inférieur est relevé en dedans. De la sorte, on a, au fond de la chambre, un canal circulaire, que l'on remplit d'eau, laissant en son centre le passage du fil relié au levier inscripteur. Par une ouverture latérale, un tube fin conduit dans le fond de ce canal un courant d'air ou d'oxygène. De cette façon, l'intérieur de la chambre est constamment aéré et, de plus, de très fines gouttelettes de liquide projetées continuellement humidifient l'atmosphère où se trouve le cœur.

Une petite serre-fine en argent, fixée à la pointe du ventricule, est reliée à un levier par un fil mince sans torsion, permettant ainsi l'enregistrement des battements.

Nous avons utilisé diverses solutions ayant les formules suivantes :

NaCl	7	NaCl	6	NaCl	6,5
KCl	0,12	KCl	0,14	KCl	0,14
CaCl ²	0,002	CaCl ²	0,12	CaCl ²	0,23
Na ² CO ³	0,002	NaHCO ³	0,20	Eau	1000
Eau	1000	NaH ² PO ⁴	0,001		
		Eau	1000		

En général, nous avons utilisé la dernière solution que nous appellerons A, qui, tout en étant plus simple, donne des survies aussi longues que les précédentes. L'addition de glucose à ces solutions ne nous a pas paru améliorer sensiblement les résultats ; nous

l'avons donc abandonnée, les solutions glucosées se conservant mal, car elles fermentent facilement.

Les solutions hypertoniques nous ont donné d'excellents résultats, les survies obtenues atteignant 120 heures (au lieu de 40 à 50), avec la solution A modifiée comme suit :

NaCl	6,5
KCl	0,14
CaCl ²	0,23
Eau	700

Toutefois, pour demeurer dans des limites strictement physiologiques, nous ne rapporterons ici que des expériences effectuées avec les solutions isotoniques au plasma de la grenouille, et dont le pH est compris entre 6,8 et 7,2.

Bien qu'il soit depuis longtemps connu de façon précise, nous croyons utile, en raison des expériences rapportées plus loin, de rappeler ici l'effet de la suppression de K dans le liquide irrigant un cœur isolé.

Si, à un cœur perfusé par la solution A, qui contient 0,14 p. 1000 de K, on substitue la solution suivante ou solution B,

NaCl	6.6
CaCl ²	0.23
Eau	1000

le cœur ne continue pas à battre normalement.

Parfois il s'arrête brusquement en diastole après un temps perdu de 5 à 6 minutes, mais ce cas est rare ; en général, le phénomène qui apparaît est celui représenté sur le graphique de la figure I.

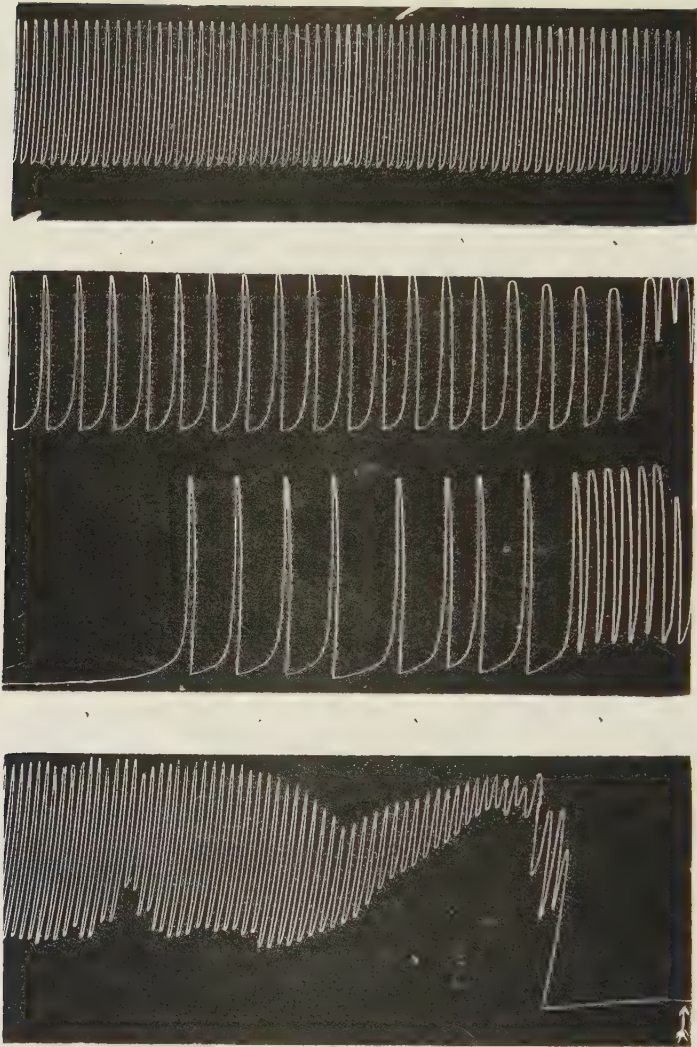


FIG. 1 (Lire de droite à gauche)

- 1) Cœur perfusé par la solution A battant normalement.
- 2) Troubles et arrêt après remplacement de la solution A par la solution B sans potassium.
- 3) Reprise normale par addition de solution A au moment indiqué par la flèche.

Peu de temps après la suppression du K dans le liquide, le rythme, d'abord rapide, devient plus lent; les systoles, irrégulières, ont tendance à se grouper, voire même à former des plateaux, puis un rythme lent et ample s'établit, auquel l'arrêt en diastole succède très rapidement.

Pour que cet arrêt se produise, il est nécessaire que la solution soit parfaitement exempte de K.

Si on utilise de l'eau distillée ordinaire et des produits commerciaux courants, cette condition n'est généralement pas réalisée. Les solutions légèrement hypertoniques permettent cependant d'obtenir dans ces conditions l'arrêt de façon régulière. Si l'on tient à utiliser des liquides isotoniques, il est nécessaire de se servir de sels purifiés par plusieurs recristallisations, et d'eau redistillée dans un appareil spécial dont le tube de condensation est en quartz. En outre, les solutions doivent être conservées à l'intérieur de vases en pyrex, tout contact avec un récipient en verre ordinaire entraînant l'apparition de traces de K dans la solution.

Quelle que soit la façon dont il se soit produit, l'arrêt qu'on obtient est toujours un arrêt en relâchement diastolique complet, durant lequel le tonus a tendance à baisser graduellement.

Si, à ce moment, on fait à nouveau circuler dans le cœur un liquide potassique, les battements reprennent après un temps perdu variant dans les conditions que nous exposons plus loin. Quelquefois cette reprise est immédiatement normale, d'autres fois, et c'est à ce type que se rattache la reprise de la figure I, le cœur

reprend ses battements avec un tonus d'abord exagéré qui, peu à peu, revient à sa valeur normale.

Quelle que soit la teneur en K de la solution qui provoque la reprise, l'amplitude des battements après cette reprise ne varie pas sensiblement (Voir fig. 2, graphiques 3, 4 et 5).

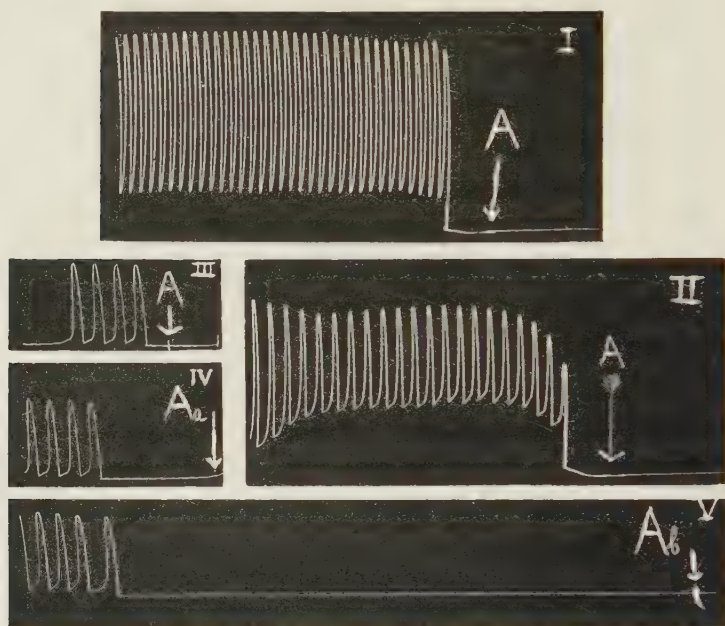


FIG. 2 (Lire de droite à gauche)

1, 2, 3, reprises par la solution A ;

4, reprises par la solution Aa ;

5, reprises par la solution Ab.

(Les graphiques 3, 4 et 5 se rapportent au même cœur).

Au contraire, le temps qui s'écoule entre le changement de solution et la reprise est étroitement lié à la teneur en potassium du liquide de perfusion.

Nous avons étudié cette relation avec 4 solutions, dont les teneurs en K étaient de

0,140	p. 1000	(A)
0,093	p. 1000	(Aa)
0,070	p. 1000	(Ab)
0,046	p. 1000	(Ac)

Les temps perdus de reprise, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 2, sont de 3 secondes 9 (A), 22 secondes 1 (Aa), 1 minute 44 (Ab).

Quant à la solution à 0,046 p. 1000, elle n'a pas été capable de provoquer une reprise.

Pour éliminer l'hypothèse d'un phénomène de fatigue, nous avons fait agir en fin d'expérience la solution A qui a donné une réponse avec un temps perdu presque nul.

CHAPITRE II

ACTION DES CORPS RADIOACTIFS SUR L'AUTOMATISME DU CŒUR

Bien que de nombreux physiciens discutent la radioactivité du potassium, et se basant sur les travaux de CAMPBELL et WOOD qui, en 1906, ont affirmé que ce métal possédait un pouvoir radioactif, ZWAARDEMAKER et ses collaborateurs se sont attachés à démontrer que le rôle biologique du potassium était dû à sa radioactivité.

Ils affirment que tous les corps radioactifs sans exception sont capables de remplacer le K pour plusieurs fonctions physiologiques et ajoutent que ce pouvoir n'appartient à aucun autre élément.

ZWAARDEMAKER reconnaît toutefois que cette radioactivité est très faible ; sans préciser sur quelle base il s'appuie, il estime que 1 gramme de cet élément émet, par seconde, 2.000 particules β à grand pouvoir pénétrant ¹.

1. ZWAARDEMAKER, 1923, vol. jub., 75^e an. *Soc. de Biologie*.

Considérant que le cœur de grenouille perfusé avec une canule de Kronecker à double courant est l'organe le mieux adapté à ces recherches, ZWAARDEMAKER a cherché à démontrer que le potassium du liquide de perfusion pouvait être remplacé par des éléments radioactifs. Dès 1917, il signale qu'un cœur isolé arrêté par manque de potassium reprend ses battements quand on l'expose aux radiations du radium ou du mésothorium.

En 1918¹, il expose, avec G. GRIJNS, que le polonium peut, par son rayonnement, faire battre un cœur arrêté par défaut de K. En 1921, il signale que l'ionium et le thorium ont le même pouvoir.

De ces faits, ZWAARDEMAKER dégage une loi dite du « REMPLACEMENT ÉQUIRADIOACTIF ». De cette loi, il résulte, qu'à certaines doses, les divers corps radioactifs sont susceptibles d'équivaloir à une dose donnée de K et de la remplacer dans les solutions de perfusion.

Ces doses sont :

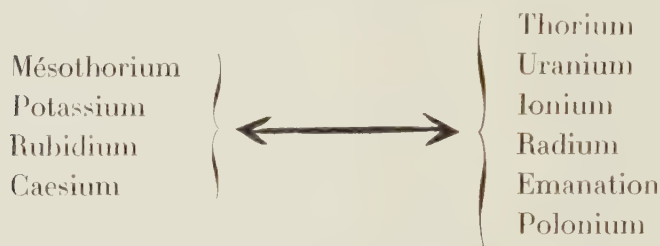
K	53	}	Doses en mmgr. de métal par litre.
Rb	105		
Ur	12		
Th	24		
Ra	3×10^{-6}		

ZWAARDEMAKER ajoute que, selon la saison, les doses à employer varient : l'émanation, active en été à la dose de 18 à 180×10^{-10} Curies, ne le sera en hiver que si on atteint 54 à 360×10^{-10} Curies.

1. 1918, *American Journal of Physiology*, T. XLV.

Il remarque en outre que les radiateurs α fournissent beaucoup plus d'énergie que les radiateurs β .

La seconde loi se dégage du fait suivant, signalé en 1919, par ZWAARDEMAKER : Les radiations α et β employées séparément peuvent faire battre un cœur arrêté par défaut de K. Mais, si on les fait agir simultanément, elles se révèlent antagonistes.



ZWAARDEMAKER se contente de constater ce fait et avoue que cette seconde loi lui semble encore fort embarrassante ¹.

Un certain nombre d'auteurs se sont élevés contre cette théorie :

En 1924, ZOTTERMANN et ARBORELIUS ont objecté que les sels d'urane ne peuvent remplacer le potassium et que leur addition au liquide de perfusion n'amène aucune modification dans la forme et la fréquence des battements.

En 1920, Robert F. LOEB avait montré que le Caesium non radioactif peut remplacer le K dans le développement de l'œuf d'oursin en blastula qui nage.

En 1923, ZWAARDEMAKER répond que le Caesium est pour lui radioactif et que, même exempt de toute

1. 1923, Vol. jub., 75^e année, *Soc. de Biologie*.

impureté, on peut déceler sa radioactivité en utilisant des doses massives de ce corps ¹.

CLARK reconnaît exacts les résultats obtenus par ZWAARDEMAKER, mais il estime que l'uranium, le thorium, etc., agissent comme irritants du muscle cardiaque et signale d'autre part le caractère idioventriculaire des contractions obtenues sous l'influence des corps radioactifs ².

D'autre part, HAMBÜRGER et BRINCKMANN, étudiant les conditions dans lesquelles le rein peut retenir le glucose du liquide de perfusion, ont d'abord trouvé, comme les expériences du Laboratoire d'Utrecht, que la présence du potassium ou d'un corps radioactif était nécessaire. Toutefois, ils ont prouvé ultérieurement qu'en faisant varier les doses de Ca, H, Na HCO³, on arrivait à se passer à la fois du K et des corps radioactifs sans que pour cela le rein cesse de retenir la dose normale de glucose ³.

En outre, en 1920, LIBBRECHT avait exposé que l'addition de 1 % d'alcool dans le liquide de perfusion redonnait au cœur arrêté par manque de K sa fréquence habituelle et son rythme normal. Pour lui, l'excitant radioactif pourrait donc être remplacé par un simple excitant chimique ⁴.

A cela, ZWAARDEMAKER répond par sa théorie des substances sensibilisatrices auxquelles il assimile l'al-

1. 1923, Vol. jub., 75^e année. *Soc. de Biologie*.

2. CLARK, *Comparative Physiology of the heart*. (Chap. XIV.)

3. Vol. jub., 75^e année. *Soc. de Biologie*.

4. 1920, *Arch. int. physiol.*, XV, 352 et 446.

cool ; il fait remarquer que les phénomènes de reprise de l'activité cardiaque sous l'influence des corps radioactifs sont influencés par la teneur en calcium des liquides de perfusion, et il considère que cette action du Ca n'est qu'un cas isolé parmi tous ceux qui semblent démontrer la liaison entre la bioradioactivité et les rapports humoraux existant dans le liquide de perfusion. Pour lui, certaines substances telles que la choline, l'adrénaline, la lécithine peuvent modifier l'équilibre préexistant entre le dépôt de potassium dans les cellules et les corps radioactifs du liquide de perfusion ; pour ZWAARDEMAKER, ces diverses substances se classent comme suit :

Choline	
Nicotine	{ Sensibilisateurs vis-à-vis des radiations β .
Eosine	
Lécithine	{ Désensibilisateurs vis-à-vis des radiations β .
Calcium	
Adrénaline	
Histamine	{ Sensibilisateurs vis-à-vis des radiations γ .
Fluorescéine	

Calcium : Désensibilisateur vis-à-vis des radiations α .

Pour lui, dans les expériences de LIBBRECHT, l'alcool, modifiant l'équilibre intracardiaque, met à nouveau le cœur dans des conditions susceptibles de lui faire reprendre ses battements.

Enfin, en 1928, ZWAARDEMAKER a émis une interprétation complémentaire des précédentes quant au rôle du K dans le maintien de l'automatisme du cœur. Cette théorie est basée sur l'expérience suivante :

On perfuse 2 cœurs de telle façon que le liquide de perfusion, entrant dans le cœur A par le sinus, ressorte par l'aorte, pour circuler ensuite dans le cœur B. On arrête les cœurs en y faisant circuler un liquide sans K, puis on expose le cœur A au rayonnement d'un corps radioactif ; le liquide non potassique ayant traversé ce cœur irradié devient capable de faire reprendre les battements du cœur B.

De plus, les extraits d'organes non irradiés ne sont pas doués par eux-mêmes de la propriété de maintenir l'automatisme du cœur.

Si ces mêmes extraits sont exposés au rayonnement d'un corps radioactif, ils deviennent capables de restituer à un cœur arrêté son automatisme.

De ces expériences, ZWAARDEMAKER et Ph. ARONS déduisent la théorie suivante :

Les organes vivants contiennent une substance qu'ils appellent « Automatinogène », et qui, dans certaines conditions, peut se transformer en un produit actif, l'« Automatine », capable de faire battre normalement le cœur. Dans les conditions ordinaires de la vie, l'ion K serait l'agent chargé de la formation d'automatine à partir de la substance mère, l'automatinogène ; quand on fait agir les corps radioactifs, ce sont, d'après les auteurs, ces derniers qui provoquent la transformation.

Nous avons répété dans des conditions expérimentales un peu différentes les expériences de ZWAARDEMAKER. Le cœur isolé, perfusé selon la méthode de STRAUBE, était placé dans une chambre humide où aboutissait une tubulure latérale assez large par la-

quelle on pouvait faire pénétrer un léger courant d'air.

Un cœur perfusé par la solution B étant arrêté en diastole, nous nous sommes assuré que le simple courant d'air ne provoquait pas de reprise par excitation mécanique, modification de la température, etc...

Ensuite, par la même tubulure latérale, nous avons fait arriver de l'air chargé d'émanation de thorium ; celle-ci était produite dans un tube métallique contenant des filtres, disposés en chicane, sur lesquels était fixé le corps radioactif. Un courant d'air réglable, produit par une trompe soufflante de Vigreux, traversait ce tube et pénétrait dans la chambre par la tubulure latérale.

L'émanation de thorium ayant une durée moyenne de vie de 76 secondes, il faut réduire au minimum la distance du tube à la chambre, car on ne peut utiliser une circulation d'air très rapide sans produire des remous gênants dans la chambre où est placé le cœur.

Si on fait agir dans ces conditions l'émanation de thorium sur un cœur arrêté en diastole par la solution B, on obtient régulièrement une reprise des battements, même si l'arrêt a duré plusieurs heures. (Fig. 3.).

Il est extrêmement rare que le cœur reprenne d'emblée une amplitude et un rythme normaux ; on observe une tendance très nette du ventricule à rester en systole, souvent même on obtient un plateau systolique pouvant durer plusieurs secondes, puis, petit à petit, les battements reprennent leur régularité et le tonus redevient normal. Ce n'est jamais que durant les premières minutes qui suivent la reprise que nous

avons relevé les caractères anormaux signalés par CLARK¹, le tracé obtenu par la suite étant identique à

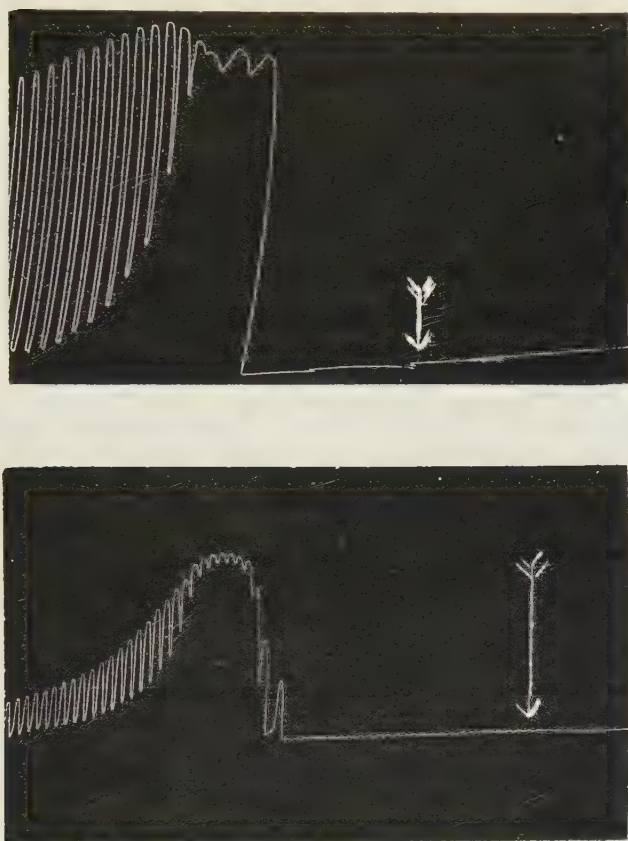


FIG. 3 (Lire de droite à gauche)

Ligne 1 : Reprise par l'émanation du thorium ;

Ligne 2 : Reprise par l'émanation du radium.

Les flèches indiquent l'instant où on a fait agir l'excitant

F. CLARK, 1922, *J. Pharm. exp. Ther.*, XVIII, 423.

ceux que l'on observe avec les solutions contenant du Potassium.

Tant que l'action du corps radioactif est maintenue, le cœur continue à battre normalement, mais il s'arrête à nouveau quand on supprime l'agent radioactif dans un délai variant de 10 secondes à 2 ou 3 minutes.

Si on fait agir à nouveau l'émanation, le cœur reprend encore ses battements, mais le temps perdu de cette reprise est plus long que la première fois ; il peut passer de 15 secondes à 1 minute 1/2, au cours de 4 expériences successives faites à quelques minutes d'intervalle, ainsi que le montre la figure 4.

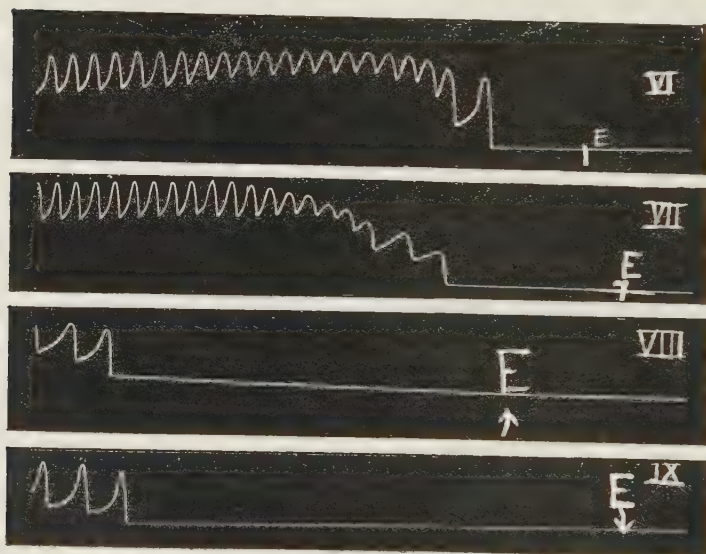


FIG. 4 (Lire de droite à gauche)

Nous avons également été frappé par la nécessité où l'on se trouve de faire agir l'agent radioactif avec

brusquerie. Si on habitue progressivement le cœur à l'action de l'émanation, on ne peut obtenir de reprise, même en dépassant considérablement la dose qui, d'habitude, la provoque. En ceci, il apparaît que l'agent radioactif agit essentiellement à la manière d'un excitant et qu'il existe une pente limite en-dessous de laquelle les variations d'intensité du stimulus ne sauraient plus déterminer l'excitation.

Pour étudier l'action de l'émanation du radium, nous avons utilisé comme liquide de perfusion la solution B (NaCl 6,6 ; CaCl² 0,23 ; eau 1000) dans laquelle on avait fait longuement barboter l'émanation. Dans le vase où pénétrait cette dernière, le liquide était brassé par un agitateur rotatif mû mécaniquement, de façon à faciliter la dissolution du gaz, ensuite le flacon était hermétiquement clos. Si on substitue à un cœur arrêté en diastole par la solution B cette même solution contenant du radon dissous, on assiste à une reprise en tous points comparable à celle que nous avons obtenue par le thorium, avec une augmentation de tonus peut-être plus sensible encore (Fig. 3).

La radioactivité de la solution peut être très faible (1 ou 2 millimicrocuries par litre) ; avec de telles solutions les phénomènes sont réversibles comme pour le thorium. Les solutions plus fortement radioactives (60 à 100 millimicrocuries) provoquent une violente contraction suivie de battements de très faible amplitude avec un tonus particulièrement élevé et, au bout de quelques secondes, on observe un arrêt irréversible en systole.

Que ce soit avec les solutions contenant du radon

dissous ou de l'émanation de thorium, nous avons toujours obtenu des reprises durables avec un rythme normal. Au contraire, si, comme le dit LIBBRECHT¹, on ajoute 1% d'alcool éthylique absolu, on obtient bien une reprise analogue, mais le rythme obtenu est lent et de plus cette activité est très passagère. L'action de l'alcool nous paraît être comparable à une violente excitation mécanique portée sur un cœur encore très excitable.

Ces diverses expériences, conformes à celles de ZWAARDEMAKER, mettant en évidence un parallélisme étroit entre les effets du potassium et ceux des corps radioactifs, nous avons essayé de déceler la radioactivité du K de la façon suivante: le cœur arrêté par une solution non potassique était placé à l'air libre, puis on approchait de lui un sachet hémicylindrique en cellophane, contenant du KCl finement pulvérisé. Après un temps perdu de 10 à 20 secondes, le cœur reprenait bien ses battements, mais, pour que l'expérience réussisse, il était nécessaire que le sachet soit placé entre le cœur et la fenêtre éclairant le laboratoire. Les expériences que nous rapportons au chapitre suivant montrent que le KCl ne jouait dans ces expériences que le rôle d'écran opaque, la présence de ce sel n'étant nullement nécessaire pour obtenir le résultat.

Ainsi, *cet essai fait pour déceler d'une façon directe la radioactivité du potassium a finalement été tout à fait négatif*. Mais il a contribué à nous orienter vers de tout autres facteurs susceptibles d'agir dans les expériences telles que celles que nous poursuivions.

1. LIBBRECHT, 1920, *Arch. Int. Physiol.*, XV, 446.

CHAPITRE III

INFLUENCE DES VARIATIONS D'ÉCLAIREMENT SUR LA FONCTION CARDIAQUE

Nous avons été frappé, bien qu'opérant dans les conditions les meilleures au point de vue de la privation totale du potassium, des irrégularités de l'expérimentation décrite au chapitre I, selon l'heure ou la saison.

Des solutions qui, en été, arrêtaient parfaitement le cœur, ne l'arrêtaient plus en hiver ; celles qui l'arrêtaient en plein jour ne l'arrêtaient plus à la nuit tombante. D'autre part, les mêmes expériences d'arrêt faites dans le Midi de la France en pleine lumière nous ont donné des résultats parfaitement constants, même avec des solutions imparfaitement privées de potassium. Ces diverses constatations nous ont poussé à étudier de façon plus spéciale cette action de la lumière solaire. Pour ce faire, nous avons monté des cœurs sur de simples canules de verre, sans les entourer d'aucune paroi, puis, en les perfusant par une solution

exempte de K, nous avons attendu que l'arrêt se produise, le cœur étant largement éclairé par la lumière solaire. A ce moment, nous avons interposé entre le cœur et la source lumineuse un écran de papier noir, disposé en demi-cylindre, et placé au bout d'une longue tige de verre de façon à supprimer toutes variations de température par suite de l'approche des mains. Après un temps perdu de 5 à 20 secondes, les battements reprennent ; on doit éliminer l'hypothèse d'une excitation mécanique, toutes les précautions ayant été prises à ce point de vue, et d'ailleurs l'expérience de l'écran ayant réussi parfaitement sur des cœurs complètement insensibles à ce genre de stimulant. Cette reprise est caractérisée par une phase d'hyperexcitabilité tout à fait comparable à celle que nous avons signalée à propos des corps radioactifs (Figure 5).

Tantôt le rythme obtenu est lent, tantôt il est rapide, mais, dans un cas comme dans l'autre, on n'observe pas de phénomène de bloc et d'irrégularités dans le rythme dès que le tonus a repris sa valeur normale.

Après un laps de temps plus ou moins long le cœur cesse de battre ; il demeure ensuite capable, si on le réexpose à la lumière puis si on supprime brusquement cette lumière, de reprendre à nouveau son activité. Il est à remarquer que, là comme pour l'émanation de thorium, la brusquerie de l'excitation intervient largement. Si on fait diminuer progressivement l'intensité de l'éclairement, la reprise n'a pas lieu. Il semble que, plus la lumière dont on fait usage est intense, plus la reprise est belle quand on supprime

l'éclairement, même si l'obscurité n'est pas obtenue de façon complète par l'écran. Ces expériences répétées à la lumière du Midi ont donné lieu à des reprises

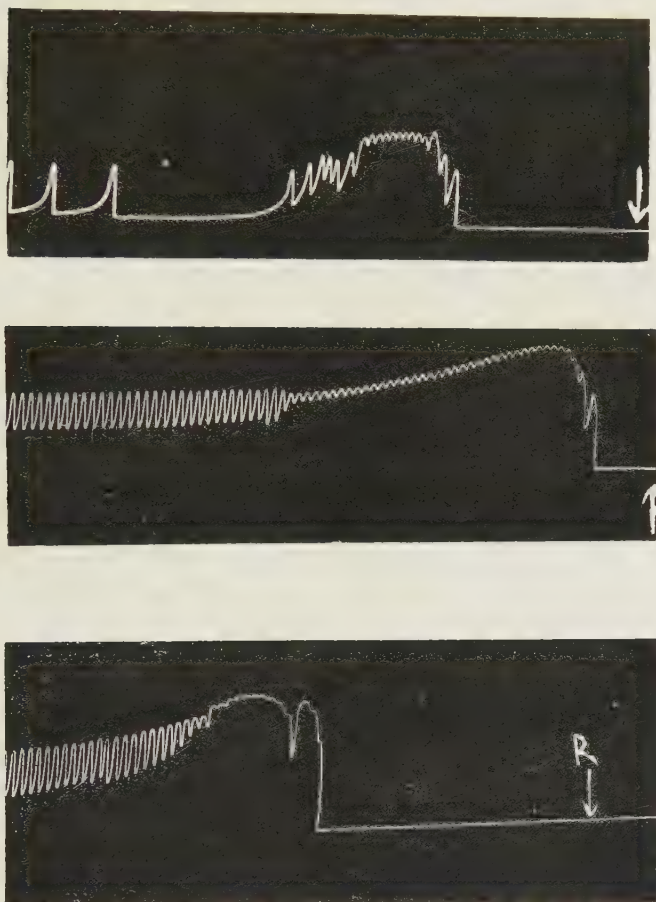


FIG. 5 (Lire de droite à gauche)

Ligne 1 : Reprise par l'écran avec obtention d'un rythme lent.

Ligne 2 : Reprise par l'écran avec obtention d'un rythme rapide.

Ligne 3 : Comparaison avec une reprise obtenue par l'émanation de radium.

très nettes et de longue durée, soit qu'on ait utilisé un écran, soit qu'on ait transporté le cœur, arrêté au soleil, dans une chambre noire. Dans ce dernier cas, la reprise peut atteindre plusieurs heures.

Le phénomène a toujours été réversible, le cœur cessant de battre aussitôt qu'il est replacé à la lumière; ces arrêts et ces reprises peuvent être provoqués plusieurs fois sur la même préparation.

Nous avons obtenu des résultats parfois nets également, avec la lumière artificielle, en passant de l'éclairement à un mètre par une lampe de 50 bougies, à l'obscurité complète, mais ces résultats n'ont pas été assez constants pour que nous les rapportions ici, autrement qu'à titre de simple indication.

Les variations thermiques n'ont pu influencer sur ces résultats, car elles n'ont jamais atteint que de faibles proportions et, ainsi que nous le signalons au chapitre suivant, au-dessous de 35° l'influence d'une variation thermique modérée paraît être négligeable. Nous croyons donc avoir démontré d'une façon péremptoire qu'un cœur arrêté à la lumière par privation de potassium peut reprendre ses battements à l'obscurité.

CHAPITRE IV

ACTION DU RAYONNEMENT DE LA LAMPE A VAPEUR DE MERCURE SUR LA FONCTION CARDIAQUE

Il nous a semblé intéressant, en raison des faits exposés au précédent chapitre, d'étudier l'action des rayons émis par une lampe à vapeur de mercure sur le fonctionnement du cœur isolé.

Avant de décrire les phénomènes que nous avons observés, nous allons exposer quelques travaux antérieurs traitant de faits analogues.

En 1927, dans un article du *Journal of Physiology*, SUPNIEWSKI signale une action de la lumière sur le cœur du lapin sensibilisé à l'hématoporphyrine. Il perfuse le cœur d'un lapin, par les coronaires, avec une solution de Ringer à laquelle il ajoute 1/3.000.000 d'hématoporphyrine préparée selon la méthode de NENCKI-ZALOSKI, modifiée par WILLSTAETTER.

Le pH de la solution varie entre 7,9 et 8,2.

Il observe, sur une préparation éclairée par une lampe de 150 bougies placée à 12 cm. une contraction des coronaires, un ralentissement du rythme et une diminution de l'amplitude suivis de l'arrêt du cœur en 15 minutes.

Si la lampe est située à 22 cm., on n'observe que des irrégularités sans obtenir l'arrêt.

SUPNIEWSKI signale que, à 10 cm., la même lampe est sans action si le cœur est perfusé par une solution identique, mais sans addition d'hématoporphyrine ¹.

Antérieurement, en 1918, AMSLER et PICK avaient étudié également l'action de la lumière sur le cœur isolé de grenouille préalablement sensibilisé ².

Voici, brièvement résumé, l'essentiel de leurs travaux :

Le cœur, placé dans une chambre à circulation d'eau, est irrigué par un Ringer dans lequel sont dissoutes les substances sensibilisatrices ; en outre, il y a apport constant d'oxygène (les auteurs insistent sur cette condition absolument indispensable à la production du phénomène).

La température est maintenue constante durant tout le temps de l'expérience ; la source lumineuse est une lampe de 16 à 200 bougies, dont la lumière est tantôt diffuse, tantôt concentrée à travers un flacon de 10 cm. de diamètre, plein d'eau.

1. 1927, *Journ. of Physiol.*, LXIV, 30 à 37.

2. 1918, *Archiv für exp. Path. und Pharm.*, LXXXII, 86 à 115.

Les substances sensibilisatrices sont utilisées à la dose de

0 gr. 00001 à 0 gr. 00002 pour l'éosine :

0 gr. 0001 à 0 gr. 001 pour l'hématoporphyrine,

le tout pour 1 cm³ de solution (Quand on utilise l'hématoporphyrine, il convient d'ajouter des traces de soude à la solution).

Les cœurs qui n'ont pas été sensibilisés n'ont, sauf dans un seul cas, jamais présenté aucun trouble sous l'influence de la lumière.

Les cœurs sensibilisés aux doses que nous venons d'indiquer ne présentent pas de troubles si on les laisse dans l'obscurité; les troubles ne se manifestent que si on utilise des doses beaucoup plus fortes.

Aux doses de sensibilisateur indiquées plus haut, les cœurs mis en présence de la source lumineuse présentent les troubles suivants :

Tantôt arrêt diastolique brusque.

Tantôt arrêt diastolique après une phase d'irrégularités.

L'intensité de ces troubles est une fonction de l'intensité de la lumière et de la concentration du sensibilisateur.

Si, des perturbations intenses ayant apparu, on place le cœur dans l'obscurité, non seulement les troubles continuent à se produire, mais l'arrêt définitif survient. Cependant d'autres expériences ont montré que, dans les cas où l'action de la lumière a été de courte durée, on peut assister à une réversibilité du phénomène.

En raison des différences individuelles, il n'est pas possible de déterminer de façon précise le moment où il faut cesser l'éclairement pour que la réversibilité soit possible.

Un éclairement brutal détermine un arrêt diastolique alors que les éclairements faibles produisent des irrégularités marquées par des groupes de systoles, des alternances, avec des diastoles et des systoles plus ou moins développées.

Les auteurs font remarquer que le sinus et les oreillettes continuent à battre après l'arrêt du ventricule. Pour eux, la cause de l'arrêt est donc, soit une interruption de la conduction, soit une diminution de la conductibilité dans le myocarde.

En effet, les excitations électriques portées sur le ventricule arrêté montrent qu'il est encore parfaitement excitable. La cause essentielle serait donc un arrêt de la conduction entre l'oreillette et le ventricule.

Du reste, certains tracés mettant en évidence un arrêt progressif montrent l'allongement typique de l'intervalle systole auriculaire-systole ventriculaire, ceci avant qu'apparaissent les systoles groupées.

AMSLER et PICK ont en outre montré qu'il n'y a pas là action inhibante vagale, car les mêmes troubles apparaissent sur des cœurs préalablement nicotinisés ou atropinés dans lesquels les synapses et l'appareil terminal du pneumogastrique ne peuvent exercer aucune action.

Ils ont isolé le ventricule par la ligature auriculo-ventriculaire de STANNIUS, puis, une fois que l'automatisme est rétabli, soit spontanément, soit par addi-

tion d'une trace d'adrénaline, ont soumis la préparation à un brusque éclaircissement ; dans ce cas du ventricule isolé, les troubles mettent beaucoup plus de temps à se manifester qu'avec le cœur intact. D'autre part le sinus et les oreillettes isolés se sont révélés bien moins sensibles encore à l'action de la fluorescence ; pour obtenir les mêmes troubles, la source lumineuse doit être beaucoup plus puissante que celle utilisée pour les expériences sur le ventricule.

Ces diverses expériences faites sur des cœurs sensibilisés semblent tout à fait concorder avec celles que nous avons tentées sur le cœur isolé de la grenouille non sensibilisé, exposé au rayonnement d'une lampe de quartz à vapeur de mercure.

Au cours de ces expériences nous avons utilisé des canules spéciales dont l'orifice supérieur avait environ 2 centimètres de diamètre, de façon à offrir au rayonnement de la lampe une large surface de liquide.

Au-dessus du cœur ainsi monté et placé devant le dispositif enregistreur, nous avons placé, à 20 centimètres environ du bord supérieur de la canule, une lampe à vapeur de mercure. Entre la canule et la lampe, deux larges écrans percés d'un trou protégeaient la préparation contre le rayonnement, ne laissant agir ce dernier que sur la solution. A cette distance et dans ces conditions, nous n'avons jamais constaté d'élévation sensible de la température du liquide.

Les expériences que nous allons décrire peuvent être faites avec le liquide normal de Ringer ou avec la solution A, mais les phénomènes se produisent plus

régulièrement et sont bien plus nets avec la solution suivante :

NaCl	6,5
KCl	0,058
CaCl ²	0,23
H ² O	1000

Cette solution que nous appellerons C contient la plus petite dose de chlorure de potassium compatible avec le fonctionnement normal et indéfini du cœur isolé. Certains cœurs pourraient évidemment supporter des doses encore moindres, mais, à cause des différences individuelles, nous avons dû nous en tenir au taux de 0,058 p. 1.000, qui n'a jamais entraîné de modifications dans les battements. Si, l'expérience étant préparée comme nous venons de le dire, et le cœur battant normalement, on met la lampe en fonctionnement, après un temps perdu variant d'une dizaine de secondes à 1 ou 2 minutes, des troubles apparaissent. Les battements deviennent irréguliers, des blocs se produisent, parfois le rythme devient lent et ample, puis le cœur s'arrête en diastole. Durant cet arrêt, ainsi qu'on peut le deviner sur la figure 6 (première ligne) et comme nous l'avons toujours directement observé, le sinus et les oreillettes continuent à battre, et, pendant quelques minutes, le ventricule est encore très sensible aux excitations mécaniques. Cet arrêt ventriculaire semble donc, comme l'ont dit AMSLER et PICK¹, provenir d'un

1. AMSLER et PICK. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, LXXXII, 86 à 115, 1918.

trouble de la conduction entre les oreillettes et le ventricule. Nos expériences, fort parallèles à celles de ces auteurs, apportent ce fait nouveau : c'est que *la lumière peut modifier le fonctionnement cardiaque, même en l'absence de toute substance fluorescente sensibilisatrice*. Elles nous permettent en outre de préciser encore quelques points relatifs au mécanisme de ces actions.

Si, après irradiation, on éteint la lampe et laisse les cœurs en contact avec la solution qui a été irradiée, les battements ne reprennent qu'au bout d'un temps assez long, alors qu'on assiste à une *restauration immédiate de l'automatisme en lavant le cœur avec une solution fraîche*. Ceci paraît mettre en évidence une *action du rayonnement sur la solution elle-même*; cette constatation est du reste confirmée par le fait qu'on n'assiste à aucun trouble si on irradie le cœur lui-même, latéralement, en protégeant la solution par un écran.

L'influence du rayonnement semblant donc s'exercer sur le liquide lui-même, nous avons entrepris de nouvelles expériences en procédant comme suit :

Sur un cœur perfusé par la solution C et battant normalement, on fait agir cette même solution C préalablement exposée au rayonnement de la lampe à vapeur de mercure, à environ 30 centimètres de cette dernière de façon à éviter une élévation sensible de la température.

Ainsi qu'on peut le voir sur la figure 6, dans un délai qui peut varier de 30 secondes à 10 minutes, le cœur présente des phénomènes de bloc, les systoles

se groupent et, après une phase de rythme lent, le cœur s'arrête en diastole. Quelquefois, mais rarement, le cœur s'arrête brusquement après une ou deux systoles groupées; il peut arriver également que les trou-

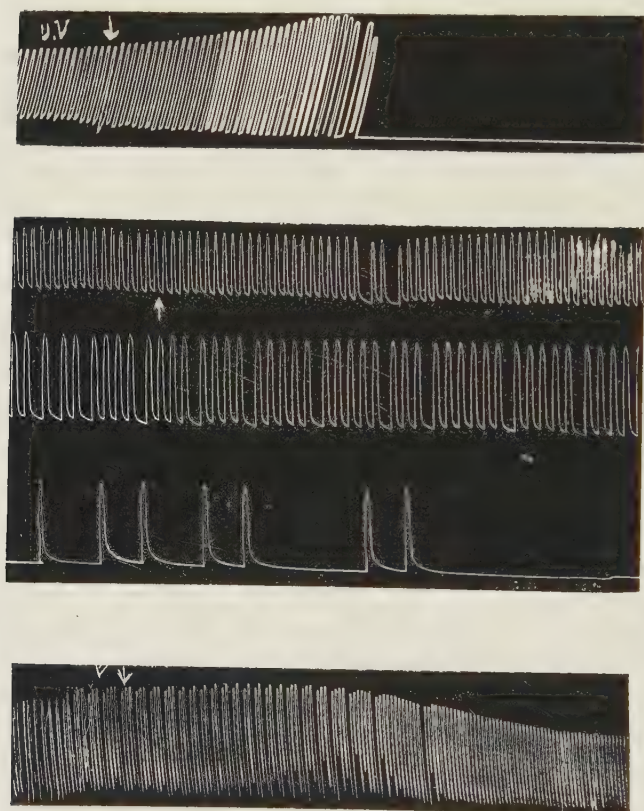


FIG. 6 Lire de gauche à droite)

Ligne 1 : Arrêt obtenu en irradiant la solution directement dans la canule.

Ligne 2 : Arrêt obtenu en irradiant la solution avant de l'utiliser.

Ligne 3 : Cessation des troubles sous l'influence de l'émanation de thorium.

bles seuls apparaissent, suivis d'un ralentissement du rythme et d'une augmentation d'amplitude, l'arrêt ne se produisant pas. Dès que l'on perfuse à nouveau le cœur, avec une solution fraîche, les battements reprennent régulièrement.

La façon dont se produit cet arrêt est tout à fait comparable à ce que nous avons dit des effets de la privation de K; c'est pourquoi nous avons tenté l'expérience suivante: au moment où le cœur présente des troubles nets (bloc, etc...), au lieu de changer la solution, on fait pénétrer dans la chambre par la tubulure latérale de l'air chargé d'émanation de thorium. Les troubles cessent aussitôt (Figure 6) et le cœur fonctionne normalement tant que l'on continue à faire agir l'émanation ; dès que l'on supprime cette action, les troubles réapparaissent; on peut ainsi faire plusieurs essais sur la même préparation.

Dans ces expériences d'arrêt par des solutions préalablement exposées au rayonnement de la lampe à vapeur de mercure, nous avons constaté les faits suivants: *le temps d'irradiation importe peu*, pourvu qu'il n'y ait pas d'interruption (des liquides exposés 3 minutes au rayonnement nous ont donné les mêmes résultats que ceux irradiés 40 minutes). En général, nous avons utilisé des solutions irradiées 5 ou 6 minutes et utilisées tout de suite. En effet, nous avons remarqué que des solutions très actives au début perdaient en 15 ou 20 minutes leur activité initiale. Des liquides employés 30 minutes après leur irradiation n'exercent plus aucune influence perturbatrice sur le fonctionnement normal du cœur. Ces mêmes liquides

peuvent redevenir actifs si on les expose à nouveau au rayonnement de la lampe.

Un autre fait important est le suivant: pour qu'il ait le pouvoir d'arrêter le cœur, il faut que le liquide soumis à l'irradiation contienne du chlorure de sodium ou du chlorure de potassium. Si on expose au rayonnement de la lampe l'eau bidistillée servant ensuite à faire la solution, cette dernière n'a aucune action sur le cœur.

Dans cette expérience, nous avons fait en sorte que le temps de la dissolution n'excède pas une demi-minute, afin de nous placer dans les conditions où le liquide est normalement très actif.

Ces diverses constatations mettent donc en évidence une action fugace et réversible du rayonnement de la lampe à vapeur de mercure sur les solutions salines; mais rien jusque-là ne permet de dire quelles sont les radiations qui possèdent ce pouvoir, ce qui nous a conduit à réaliser les expériences suivantes.

Nous avons voulu voir d'abord si les rayons infra-rouges exercent une action sur le fonctionnement normal du cœur; pour ce faire, nous avons exposé la surface libre du liquide contenu dans la canule aux rayons infra-rouges produits par un radiateur électrique puissant. Nous n'avons, en opérant de la sorte, constaté aucune modification dans les battements; pendant la durée de l'expérience la température de la solution ne s'éleva pas au-dessus de 18 à 22° et des essais faits avec des solutions de plus en plus chaudes montrent que jusqu'à 30 ou 35° le cœur résiste bien

à la variation de la température, sans que la régularité de son fonctionnement soit perturbée.

Cette expérience est confirmée par la suivante: si on expose le liquide de perfusion au rayonnement de la lampe à vapeur de mercure en plaçant sur le trajet des rayons un écran spécial en gélatine ne laissant rigoureusement passer que les radiations infra-rouges, cette solution n'amène pas de bloc, ni d'arrêt sur le cœur isolé. La seule modification que nous avons observée, et une seule fois, est un léger allongement de la pause diastolique. On obtient le même résultat, en interposant le même écran, si on irradie directement le liquide contenu dans la canule. Nous avons opéré de même avec la lumière visible, soit en irradiant la solution avant de l'utiliser, soit en agissant directement sur le liquide de la canule.

Dans ce but, nous placions sur le trajet des radiations produites par la lampe à mercure, un écran formé de deux lames épaisses en verre entre lesquelles se trouvait une couche de 10 centimètres d'eau; de la sorte, l'eau arrêtant les infra-rouges et le verre les ultra-violets, seules les radiations visibles pouvaient traverser et se sont révélées sans aucune action sur l'automatisme du cœur.

Pour étudier l'action des seules radiations ultra-violettes, nous avons opéré comme précédemment, en faisant agir le rayonnement de la lampe, filtré par un écran qui ne laissait passer que les radiations comprises entre 4.000 et 2.500 angströms. Dans ces conditions, nous avons toujours obtenu des troubles

intenses caractérisés par des blocs, des systoles groupées, de l'arythmie et presque toujours l'arrêt.

Un autre écran laissant passer seulement les radiations comprises entre 3.850 et 3.150 angströms, a donné lieu à des phénomènes en tous points semblables à ceux que nous venons de décrire. Ainsi paraît démontré que *seules les radiations ultra-violettes rendent la solution de perfusion impropre à maintenir l'activité normale du cœur.*

CONCLUSION

De ces diverses expériences, nous croyons pouvoir dégager les conclusions suivantes :

I. — Le cœur, perfusé par des solutions sans potassium et arrêté en diastole, est susceptible de reprendre ses battements sous l'action des corps radioactifs appartenant aux familles du Thorium, Uranium et Actinium.

II. — Une diminution brusque d'éclairement produit une restauration analogue de l'automatisme, mais elle n'est que temporaire.

III. — Le rayonnement de la lampe à vapeur de mercure entraîne des modifications fugaces et réversibles dans les solutions de perfusion; celles-ci deviennent, sous cette influence, incapables de maintenir le cœur en fonctionnement normal.

IV. — Parmi le rayonnement total de la lampe, seules les radiations ultra-violettes possèdent ce pouvoir.

V. — De même qu'elle fait cesser les troubles produits par la privation de potassium, l'émanation de thorium supprime ceux que fait naître l'exposition du liquide de perfusion aux rayons ultra-violets.

BIBLIOGRAPHIE

- AMSLER et PICK. — 1918, *Arch. für. exp. Path. und Pharm.*,
LXXXII, 86 à 115.
- CARDOT (H.), CHEVALLIER (A.) et FAYE (F.). — 1929, *Comptes
rendus Soc. de Biol.*, CI, 816.
- 1930, *Comptes rendus Soc. de Biol.*, CIII, 253.
- 1930, *Comptes rendus Soc. de Biol.*, CIII, 255.
- DAILY and CLARK. — 1920, *Journal of Physiol.*, LIV, 367.
- LIBBRECHT. — 1920, *Arch. Int. Physiol.*, XV, 352 et 446.
- MINES. — 1913, *Journal of Physiol.*, XLIV, 188.
- SUPNIEWSKI. — 1927, *Journal of Physiol.*, LXIV, 30 à 37.
- ZWAARDEMAKER. — 1917, *Pflüger's Archiv.*, CLXIX.
- 1918, *American Journ. of Physiol.*, XLV.
- 1919, *Pflüger's Archiv.*, CLXXII.
- 1919, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, LXXXII.
- 1921, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, LXXXV.
- 1923, Vol. jubilaire, 75^e année. *Soc. de Biologie*.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

LA DIGESTION CHEZ LES PROTOZOAIRES

VU ET APPROUVÉ

Lyon, le 14 février 1930.

*Le Doyen de la Faculté
des Sciences,*

Signé : V. GRIGNARD.

LU ET APPROUVÉ

Les membres du Jury,

H. CARDOT.

C. VANEY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 15 février 1930.

Le Recteur de l'Académie de Lyon,

Signé : JOSEPH GHEUSI.

